

falls Tumore und waren von essenzieller Bedeutung bei der Aufklärung von p53 Funktionen in der Tumorgenese.

Maus und Mensch

Trotz bestehender Unterschiede zu menschlichen Tumoren und der relativ hohen Kosten für die Herstellung und artgerechte Züchtung ist die Maus das genetisch beste und am weitesten verbreitete Modell für Krebsstudien. Auch unsere Forschung am Ludwig-Boltzmann-Institut für Krebsforschung beruht auf diesen Tumormodellen. Mäuse sind deshalb geeignete Modellorganismen für die Krebsforschung, weil ihr Erbgut dem des Menschen sehr ähnlich ist. Genomanalysen haben ergeben, dass 99 Prozent aller menschlichen Gene auch in der Maus vorkommen. Nur einzelne Gene von Mäusen und Menschen unterscheiden sich in ihren DNA-Sequenzen, der Reihenfolge der Basenbau-

steine also, mehr oder weniger stark. Ein Unterschied ist die wesentlich kürzere Lebenszeit der Mäuse. Die Lebenszeit von etwa zwei Jahren entspricht einer Lebenszeit von ca. 90 Jahren beim Menschen. Deshalb sind in der Maus – vereinfacht gesagt – der Stoffwechsel und, da Mauszellen leichter als humane Zellen transformierbar sind, auch die Tumorentstehung beschleunigt. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ähnlichkeit von Maus und Mensch im Hinblick auf die Tumorgenetik (unter Berücksichtigung der oben erwähnten Unterschiede), die Tumorphathologie und die Verfügbarkeit von genetisch veränderten Mausstämmen unschlagbar ist.



Dr. Robert Eferl, Dr. Richard Moriggl
Ludwig Boltzmann Institut für Krebsforschung,
Wien

Datenerfassung und Dokumentation im Tumorregister Tirol

VON DR. WILLI OBERAIGNER UND HELMUT MÜHLBÖCK

Epidemiologische Krebsregister haben die Aufgabe, alle neu diagnostizierten Krebsfälle in einer Bevölkerung zu dokumentieren. Mit Krebsregister-Daten kann man zeitliche Verläufe analysieren, geografische Auffälligkeiten darstellen oder Überlebensraten und Inzidenzraten mit denen anderer Ländern vergleichen.

Das Tumorregister Tirol (TRT) wurde im Jahr 1986 gegründet und berichtet seit dem Diagnosejahr 1988 regelmäßig über die dokumentierten Daten, alle Berichte sind online zugänglich (www.iet.at). Die Jahresberichte enthalten Anzahlen und bevölkerungsbezogene Raten, das individuelle Risiko, bis zum Alter von 74 Jahren an dem jeweiligen Tumor zu erkranken bzw. zu versterben, Informationen über Alters- und Geschlechtsverteilung, eine Analyse der zeitlichen Entwicklung mit einer statistischen Beurteilung, Bezirksvergleiche, Vergleiche mit EU-Ländern und Überlebensvergleiche mit den USA (weil diese Daten sehr aktuell zur Verfügung stehen und auch weil im allgemeinen die Überlebensraten aus den USA besser sind als die europäischen Ergebnisse).

Vollständigkeit und Datenerfassung

Die Analysen, die von einem Krebsregister vorgelegt werden, sind nur dann valide, wenn wirklich alle neu diagnostizierten Tumorfälle in der Bevölkerung registriert und die wichtigen Merkmale (z.B. Tumorstadium) möglichst vollständig erhoben werden.

Um einen hohen Grad an Vollständigkeit zu erreichen, wurden im TRT zwei Datenbanken aufgebaut, eine Recherche-Datenbank und eine Inzidenzdatenbank. In die Recherche-Datenbank werden alle Informationen übernommen, die auf eine Tumordiagnose hinweisen. Die wichtigste Informationsquelle dabei sind Pathologie-Diagnosen, aber auch Strahlentherapiedaten, Entlassungsdiagnosen und Daten aus klinischen Registern werden berücksichtigt. Im eigentlichen Dokumentationsprozess wird für jeden Eintrag in der Recherche-Datenbank entweder ein Tumorfalle dokumentiert, oder es stellt sich heraus, dass der ursprüngliche Verdacht nicht bestätigt wurde. Ein Teil der Daten wird von den Krankenhäusern dokumentiert, ein weiterer Teil direkt von den DokumentarInnen des TRT aus den Krankengeschichten extrahiert. Auf diese Weise konnte ein Grad an Vollständigkeit von über 97 Prozent erreicht werden.

Für die sehr wichtige Berechnung der Überlebensraten ist es notwendig, bei jeder Auswertung den Todesstatus auf den aktuellen Stand zu bringen. Die Ergänzung der Todesdaten ist in Österreich methodisch immer noch ein Problem, weil es keine eindeutige Nummer für eine Person gibt. Durch unterschiedliche Schreibweisen von Namen oder Tippfehlern im Geburtsdatum werden eventuell Todesdaten nicht ergänzt, was zu einer Überschätzung der Überlebensraten führen kann. Im TRT wurde eine eigene Methode entwickelt, die die Verbindung von Daten auf Basis von Namen, Geburtsdatum und Wohngemeinde möglichst zuverlässig gestattet.

Das TRT hat die Dokumentationsabläufe vor Kurzem analysiert und international publiziert. Dabei konnten alle international akzeptierten Qualitätsstandards als „gut erreicht“ nachgewiesen werden.

Der Dokumentationsprozess

Tumormeldungen. Das TRT erhält Informationen über neu diagnostizierte Tumorfälle auf Papierformularen und auf elektronischem Weg. Für die Basisdokumentation aller wichtigen Krebslokalisationen wird das Standardformular „Erstmeldung Tumor“ verwendet – abgeleitet aus dem Krebsmeldeblatt der Statistik Austria. Für spezielle Tumoren, wie beispielsweise Melanome, werden Formulare mit einem wesentlich detaillierteren Dokumentationsumfang eingesetzt, siehe z.B. <http://www.iet.at/index.php?id=3110>. Von medizinischen Abteilungen mit eigener klinischer Tumordokumentation werden die Daten elektronisch übernommen.

Datenerfassung und Codierung. Papierformulare gelangen auf dem Postweg ans Institut. Durch die unverzügliche elektronische Erfassung dieser Formulare mit den Minimalinformationen (Personenstammdaten, Tumorlokalisation und Diagnosedatum) ist es möglich, jederzeit den aktuellen Stand im Tumorregister abzufragen und medizinische Abteilungen über bereits erfolgte Tumormeldungen zu informieren.

Im nächsten Schritt findet die eigentliche Tumordokumentation statt. Dabei werden den DokumentarInnen über die Eingabemaske alle neuen und bestehenden Informationen zum aktuellen Tumorfall angezeigt. Die Daten aus der Vorerfassung werden übernommen und mit eventuell schon gespeicherten Informationen zu dieser Person nochmals durch den/die DokumentarIn überprüft. So ist es möglich, relevante Informationen zu ergänzen, zu korrigieren und Doppelerfassungen zu vermeiden. Neben vielen weiteren Arbeitsschritten werden insbesondere folgende Aufgaben durchgeführt, die vertieftes Wissen über Tumordokumentation voraussetzen:

- **Codierung von Lokalisation und Histologie.** Die speziell für die Dokumentation der Tumoren entwickelte „Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie – Dritte Revision“ (ICD-O V3) wird auch bei uns am TRT seit dem Diagnosejahr 2000 eingesetzt. Dieser Schlüssel erlaubt eine getrennte Codierung von Lokalisation und Histologie. Es gibt Programme für die automatische Transformation in den vor allem im klinischen Bereich eingesetzten ICD-10-Code. Um zeitliche Entwicklungen methodisch einwandfrei analysieren zu können, wurden im Jahr 2002 alle Tumorfälle bis zum Diagnosejahr 1999 von der Version 1 des ICD-O auf die Version 3 umcodiert. Das dafür eingesetzte Programm wurde von der „International Agency for Research in Cancer“ (IARC) – einer Teilorganisation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) – übernommen.

- **Tumorausdehnung (Stadium).** Der Schweregrad der Tumorerkrankung wird in den meisten Fällen durch die TNM-Klassifikation wiedergegeben. Daneben finden aber auch andere Stadi-

eneinteilungen wie das FIGO-Stadium für gynäkologische Tumoren und die Stadien nach Ann Arbor, Durie-Salmon oder Rai für Systemerkrankungen Eingang in die Dokumentation. Für die statistische Auswertung ist die TNM-Einteilung zu detailliert. Für die publizierten Berichte werden daher die Informationen auf ein Stadium I–IV nach UICC transformiert.

- **Gemeindecodes.** Für Untersuchungen auf regionaler Ebene ist die Postleitzahl nicht ausreichend. Daher wird jeder im TRT gespeicherten Person die Gemeindekennziffer der Statistik Austria zugeordnet. Dadurch ist eine präzise Auswertung der regionalen Verteilung (z.B. auf Bezirks- und Gemeindeebene) möglich.

Beim Abspeichern des Datensatzes durch den/die DokumentarIn erfolgt eine automatische Plausibilitätsprüfung für den eingetragenen Fall. Erst nach allfälliger Korrektur kann der Datensatz gespeichert und in die Inzidenzdatenbank des Tumorregisters übernommen werden.

Qualitätssicherung, Auswertung

Bevor die Daten für Auswertungen verwendet werden, müssen umfangreiche Datenüberprüfungen durchgeführt werden. Wir setzen unter anderem ein Überprüfungsprogramm der IARC ein, das Plausibilitäten und fehlerhafte Kombinationen von zentralen Informationen ermittelt. Weiters wurden eigene Programme entwickelt, die z.B. Plausibilitäten der Datumsangaben (Geburtsdatum, Diagnosedatum, Aufenthaltsdaten im Krankenhaus, Sterbedatum, Erfassungsdatum) ermitteln und unwahrscheinliche Kombinationen überprüfen (z.B. Geschlecht/Vorname). Schließlich wird auch die Codierung von Lokalisation und Histologie nochmals unter die Lupe genommen und die Kombinationen aus Text und Code überprüft.

Vor der Freigabe der Daten eines Diagnosejahres wird schließlich eine Reihe von Vollständigkeitsüberprüfungen durchgeführt wie z.B. Abweichungen der Anzahlen zum Vorjahr auf Lokalisations- bzw. Krankensebene, DCO-Raten (Death Certificate Only) und RMI-Verhältnisse (Verhältnis Mortalität zu Inzidenz).

Die Daten, die für ein Diagnosejahr freigegeben sind, werden nach den umfangreichen Überprüfungen nicht mehr verändert, um gesicherte Aussagen über die Jahresergebnisse zu gewährleisten. Seit dem Diagnosejahr 2007 wird der Bericht über ein Diagnosejahr im Herbst des übernächsten Jahres publiziert, also z.B. der Bericht über das Diagnosejahr 2008 im Herbst 2010. Diese zeitnahe Berichterstattung von Daten auf einem sehr hohen Niveau (die DCO-Raten als ein Indikator sind im Bereich von einem Prozent) ist auch im internationalen Vergleich kaum mehr verbesserbar.

Weiterleitung der Daten an die Statistik Austria

Da nach dem Krebsstatistikgesetz alle malignen Tumoren meldepflichtig sind, erfolgt nach Abschluss eines Diagnosejahres die Weiterleitung der Daten an die Statistik Austria über eine festgelegte Schnittstelle. Damit entsteht den ÄrztInnen kein weiterer Aufwand für die Tumordokumentation.

Elektronische Archivierung der Meldebögen

Alle erhaltenen Meldeformulare werden durch eine fortlaufende Nummer gekennzeichnet und nach der Bearbeitung durch die TumordokumentarInnen eingescannt und elektronisch archiviert. Anschließend werden die Papierdokumente nach den Datenschutzrichtlinien entsorgt.

Ausblick

Berichte und Analysen von Tumorregistern beleuchten wichtige Komponenten zur Beurteilung des onkologischen Systems. Daher steht außer Diskussion, dass die Qualität der Daten und Abläufe in einem Tumorregister auf höchstem Niveau zu halten sind. Dies ist durch lokale Anstrengungen, aber auch durch internationale Kooperationen zu erreichen. Eine regelmäßige Berichterstattung ist unverzichtbar, um nicht Datenfriedhöfe zu schaffen.

Internationale Erfahrungen in anderen Ländern belegen, dass Tumorregister-Daten auf einem hohen Niveau eine spezielle Infrastruktur benötigen und nicht etwa automatisch aus klinischen Daten abgeleitet werden können. Sehr viele medizinische Daten sind in unterschiedlichen Form und Qualität in Krankenhausinformationssystemen und/oder Abteilungssystemen gespeichert. Der Idealzustand wäre es, wenn die Daten für das Krebsregister ohne Zusatzaufwand für die Ärzte dokumentiert werden könnten. Wie die Daten auch immer registriert werden: Tumorregister sind eine unverzichtbare Einrichtung und liefern wichtige Informationen über das onkologische System eines Landes.



Dr. Willi Oberaigner (Foto), Institut für klinische Epidemiologie der TILAK
Helmut Mühlböck, Tumorregister Tirol

Experimentelle Tumorforschung an einem Landeskrankenhaus

VON DR. SABINE SPIEGL-KREINECKER

Hirntumore sind eine Gruppe von Neoplasien, die sich aufgrund des Zelltyps ihrer Herkunft sowie durch unterschiedliche Grade der Malignität und Prognose unterscheiden. Ihnen allen ist aber gemein, dass sie durch ihre Lage im Gehirn besonders „geschützt“ und daher auch therapeutischen Maßnahmen schwer zugänglich sind. So stellt die Blut-Hirn-Schranke einen hochselektiven Filter dar, der es potenziell wirksamen Chemotherapeutika, aber auch neuen „Biologicals“ oder „Targeted Drugs“ erschwert, bis zur Tumorzelle vorzudringen. Der wohl aggressivste, aber leider auch häufigste bösartige hirneigene (= „primäre“) Tumor, das Glioblastoma multiforme, entwickelt sich aus den Zellen des Stützgewebes, den sogenannten Gliazellen. Die mediane Überlebenszeit beträgt weniger als 15 Monate bei maximal möglicher Therapie. Daher ist es dringliche Aufgabe der Forschung, die molekulare Charakterisierung dieser Tumorentität voranzutreiben und die Erkenntnisse daraus in verbesserte Therapiestrategien umzusetzen. Glioblastome zeichnen sich durch infiltratives Wachstum in das umgebende Hirngewebe aus, das eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumors fast immer verhindert und damit die Rezidivbildung begünstigt. Dennoch gibt es individuelle Unterschiede im Krankheitsverlauf von Glioblastompatienten. Im Einzelfall gibt es Patienten, die nach der Operation mehr als zehn Jahre, als gegenteiliges Extrem aber auch solche, die nur wenige Wochen überleben. Da alle Tumore rein morphologisch ähnlich erscheinen, ist der Grund für diese Heterogenität auf molekularer Ebene zu suchen. Eine Charakterisierung hin-

sichtlich therapierelevanter sowie prognostischer Parameter ist daher zentraler Schwerpunkt unserer Arbeit.

Untersuchungen zu Chemoresistenz

Das zell- und molekularbiologische Labor der Theoretischen Neurochirurgie arbeitet im Rahmen der neurochirurgischen Abteilung der Linzer Landes-Nerven-Klinik Wagner-Jauregg und ist eine österreichweit einzigartige Einrichtung, die sich in direkter Kooperation mit dem neurochirurgischen und neuropathologischen Routinebetrieb als außeruniversitäre Einrichtung mit der angewandten Forschung an Hirntumoren beschäftigt. Die unmittelbare Nähe zur Neurochirurgie ermöglicht uns einen Zugang zu Untersuchungsmaterial, der für uns von unschätzbarem Wert ist und eine Zusammenarbeit mit universitären Grundlagenforschungslabors in hohem Maße fördert. Das Hirntumorgewebe kommt direkt, noch während der Operation, zur weiteren Bearbeitung in unser Labor. Die Etablierung einer Krebszellkultur ist mittlerweile Routine und ermöglicht es uns, anhand von In-vitro-Modellen rasch und individuell Untersuchungen zu Chemoresistenz und Therapieansprechen durchzuführen. Im Laufe der vergangenen Jahre ist dadurch eine einzigartige Sammlung von mehr als 1.700 Zellkulturen und daraus extrahierter molekularer Proben entstanden, die retrospektiven Analysen dienen und als Zellmodelle für Grundlagenforschungsprojekte genutzt werden. Während sich früher die Therapie maligner Gliome auf Operation und Radiotherapie beschränkte, änderte sich dies vor wenigen